



**PCT**  
WELTORGANISATION  
Internat  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFF  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT A

WO 9602519A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> :

C07D 239/56, 401/12, 239/38, 239/46,  
239/60, A61K 31/505

A1

(43) internationales

Veröffentlichungsdatum:

1. Februar 1996 (01.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02784

(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Juli 1995 (14.07.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 25 143.2 15. Juli 1994 (15.07.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-  
TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen  
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELLENDahl, Beate  
[DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schiffer-  
stadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg  
21, D-64297 Darmstadt (DE). MUNSCHAUER, Rainer  
[DE/US]; 46 Hunting Avenue, Shrewsbury, MA 01545  
(US). BIALOJAN, Siegfried [DE/DE]; In den Auwiesen  
49, D-68723 Oftersheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE];  
Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHEN-  
DORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuß-Strasse 5,  
D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE];  
Ziegeleistrasse 113, D-67122 Altrip (DE). DRESCHER,  
Karla [DE/DE]; Unteres Bieth 10, D-69221 Dossenheim  
(DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reistötter, Kinzebach  
& Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP,  
KR, MX, NO, NZ, RU, SI, UA, US, europäisches Patent  
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: SUBSTITUTED PYRIMIDINE COMPOUNDS AND THEIR USE

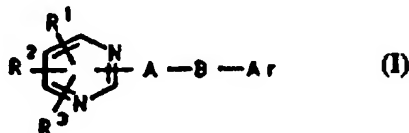
(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PYRIMIDINVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG

(57) Abstract

The use is disclosed of pyrimidine compounds having the formula  
(I), in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B and Ar have the meanings given in the  
description. These compounds have a high affinity for the dopamine D<sub>3</sub>  
receptor and are therefore useful for treating diseases that respond to  
dopamine D<sub>3</sub> ligands.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrimid-  
inverbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B und Ar die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfind-  
ungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen  
brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen.



①9 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

①2 Offenlegungsschrift

①0 DE 44 25 143 A 1

②1 Aktenzeichen: P 44 25 143.2

②2 Anmeldetag: 15. 7. 94

④3 Offenlegungstag: 18. 1. 96

⑤1 Int. Cl.<sup>5</sup>:

C 07 D 239/46

C 07 D 239/38

C 07 D 239/32

C 07 D 401/12

C 07 D 401/14

A 61 K 31/505

// C07D 521/00

(C07D 401/12, 239:46,

211:08, 211:70) (C07D

401/14, 239:46,

211:08, 211:70,

213:24) C07D 295/084

DE 44 25 143 A 1

⑦1 Anmelder:

BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦4 Vertreter:

Kinzebach und Kollegen, 81679 München

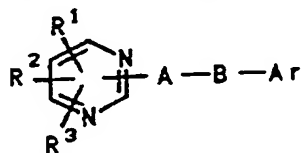
⑦2 Erfinder:

Erfinder wird später genannt werden

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Substituierte Pyrimidinverbindungen und deren Verwendung

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrimidinverbindungen der folgenden Formel:



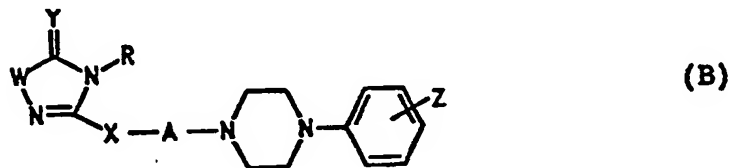
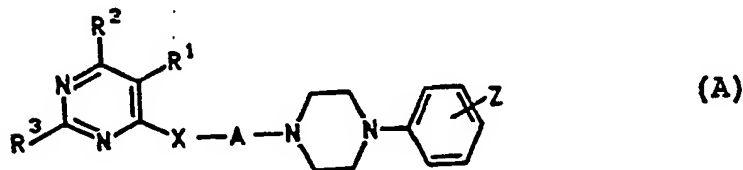
worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B und Ar die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen.

DE 44 25 143 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrimidinverbindungen und die Verwendung derartiger Verbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen.

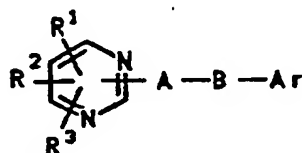
Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits teilweise bekannt. So beschreiben DE 21 39 082 und DE 22 58 561 basisch substituierte Pyrimidinderivate bzw. Pyrimidonderivate als Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks. Diese Pyrimidin- bzw. Pyrimidonderivate besitzen die Formeln:



25 worin in (A) X unter anderem ein Schwefelatom bedeutet, A eine C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylengruppe bedeutet und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und Z für verschiedene Substituenten stehen. In (B) stehen X und Y für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, A für eine C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylengruppe und R und Z für verschiedene Substituenten.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bestimmte Pyrimidinverbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und eine geringe Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D<sub>3</sub>-Liganden.

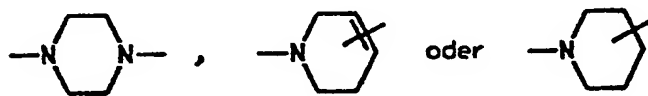
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der Pyrimidinverbindungen der allgemeinen Formel I:



40 worin

A für eine C<sub>1</sub>—C<sub>18</sub>-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls mindestens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>CO, COO, OCO und einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

B für



50 steht,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, Halogen, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SR<sup>4</sup>, CF<sub>3</sub>, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> und C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist,

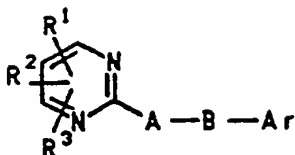
R<sup>4</sup> für H, C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht,

55 R<sup>5</sup> die für R<sup>4</sup> angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR<sup>4</sup> oder CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> steht;

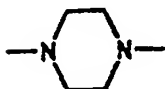
Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,

wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten X und Y aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkyl, Hal, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SR<sup>4</sup>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkyl, Hal, OC<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, und der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

Die Erfindung betrifft auch die Pyrimidinverbindungen der Formel I'



worin A, B, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> nicht für OH oder SH stehen können, wenn A für SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht und B für



steht.

Bei den erfindungsgemäß zur Anwendung kommenden Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und auf Grund ihrer geringen Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor nebenwirkungsärmer als die klassischen Neuroleptika sind, bei denen es sich um D<sub>2</sub>-Rezeptor-antagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen, z. B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen und Psychosen. Außerdem sind sie zur Behandlung von Schlafstörungen, Übelkeit und als Antihistaminika brauchbar.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH und OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl.

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, etc.

Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 3 bis 10 Kohlenstoffatomen.

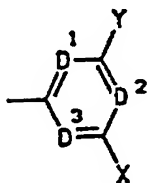
Die Alkylengruppen können gegebenenfalls wenigstens eine der oben angegebenen Gruppen umfassen. Diese kann — ebenso wie die erwähnte Doppel- oder Dreifachbindung — in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder am Ende der Kette angeordnet sein, so, daß sie die Kette mit dem Pyrimidinrest verbindet. Letzteres ist bevorzugt. Wenn die Alkylengruppe eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt, besitzt sie mindestens drei Kohlenstoffatome in der Kette.

Halogen bedeutet, F, Cl, Br, I und insbesondere Cl, Br, I.

Vorzugsweise stehen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SR<sup>4</sup> oder OR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen.

Vorzugsweise sind X und Y ausgewählt unter Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl und SR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen. Wenn X und/oder Y für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen, ist eine verzweigte Gruppe und insbesondere Isopropyl oder t-Butyl bevorzugt.

Ar weist vorzugsweise wenigstens einen Substituenten auf und steht insbesondere für



worin D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup> und D<sup>3</sup> unabhängig voneinander für CH oder N stehen und X und Y für H oder die oben bzw. nachfolgend angegebenen Bedeutungen stehen.

Vorzugsweise stehen D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup> und D<sup>3</sup> für CH oder D<sup>1</sup> für N und D<sup>2</sup> und D<sup>3</sup> für CH. Wenn X oder Y für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring stehen, so handelt es sich beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Piperazin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen-, Thiazol-, Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyrazol-, oder Thiadiazolrest.

Wenn X und/oder Y für einen carbocyclischen Rest stehen, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

Wenn Ar mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Rest kondensiert ist, handelt es sich insbesondere um einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalin-, Chinolin-, Di- oder Tetrahydrochinolin-, Indol-, Dihydroindol-, Benzimidazol-, Benzothiazol-, Benzothiadiazol-, Benzopyrrol- oder Benzotriazolrest.

Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin A für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, das ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und gegebenenfalls eine Doppelbindung umfaßt.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>

und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann, OH, OC<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl, SH oder NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl stehen; und Ar für eine Phenylgruppe steht, die durch X und/oder Y substituiert ist.

- 5 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin B für



steht.

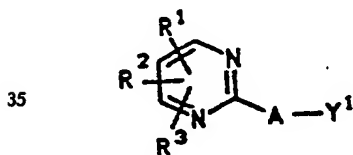
- 15 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin X und Y unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, Halogen, CN, NO<sub>2</sub> oder SR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl steht, oder worin X für C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, Halogen, CN, NO<sub>2</sub> oder SR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl steht und Y für H, C<sub>1</sub>–C<sub>8</sub>-Alkyl, Cl oder CF<sub>3</sub> steht.

- 20 Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

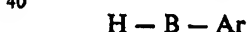
- 25 Die Verbindungen der Formeln I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I' kann analog zu dem eingangs erwähnten Stand der Technik erfolgen, und zwar dadurch, daß man

- 30 i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:

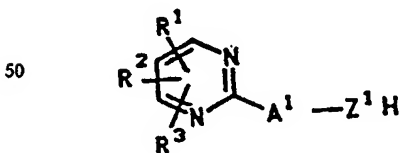


worin Y<sup>1</sup> für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

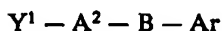


umsetzt;

- 45 ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR<sup>4</sup> umfaßt:  
eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



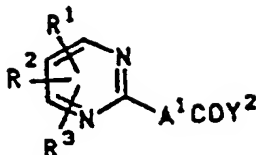
- 55 worin Z<sup>1</sup> für O, S oder NR<sup>4</sup> steht und A' für C<sub>0</sub>–C<sub>18</sub>-Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



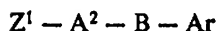
- 60 worin Y<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und A<sup>2</sup> für C<sub>1</sub>–C<sub>18</sub> Kohlenstoffatome steht, wobei A<sup>1</sup> und A<sup>2</sup> zusammen i bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt,

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A die Gruppe COO oder CONR<sup>4</sup> umfaßt:  
eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:

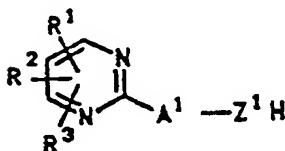
65



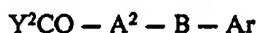
oder ein Salz davon, wobei Y<sup>2</sup> für OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Estergruppe steht, und A<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:



worin A<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und Z<sup>1</sup> für OH oder NHR<sup>4</sup> steht, umgesetzt, iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A die Gruppe OCO oder NR<sup>4</sup>CO umfaßt:



worin Z<sup>1</sup> für O oder NR<sup>4</sup> steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin A<sup>2</sup>, B und Y<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B und Ar die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die oben beschriebenen Umsetzungen erfolgen im allgemeinen in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Brauchbare Lösungsmittel sind beispielsweise Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol oder ein Keton, wie Aceton oder Methylethylketon.

Gewünschtenfalls arbeitet man in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Geeignete säurebindende Mittel sind anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natriummethylat, Natriumethylat, Natriumhydrid oder organische Basen, wie Triethylamin oder Pyridin. Letztere können gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

Die Isolierung des Rohprodukts erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch etc. Die Reinigung der erhaltenen Verbindung kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Chromatographie oder Überführen in eine Säureadditionsverbindung.

Die Säureadditionssalze werden in üblicher Weise durch Mischen der freien Base mit der entsprechenden Säure, gegebenenfalls in Lösung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niedrigen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem Ether, wie Methyl-t-butylether, einem Xeton, wie Aceton oder Methylethylketon oder einem Ester, wie Essigsäureethylester, hergestellt.

Die oben erwähnten Ausgangsmaterialien sind literaturbekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

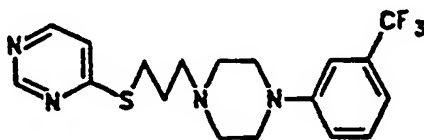
Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmentabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie zu begrenzen.

## Beispiel 1

### 4-[3-(4-[3-Trifluormethylphenyl]piperazinyl)-propylthio]-pyrimidin



#### a) 1-(3-Chlorphenyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin

30 g (0,13 mol) m-Trifluormethylphenylpiperazin, 23 g (0,146 mol) 1,3-Bromchlorpropan und 15 g (0,148 mol) Triethylamin wurden in 200 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und eingengt. Der zähflüssige Rückstand wurde mit Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend eingengt. Als Rückstand erhielt man 39 g Produkt als gelbliches Öl (quantitative Ausbeute).

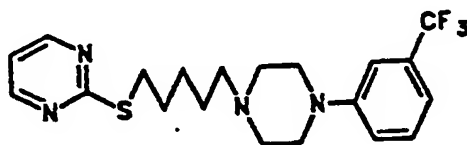
#### b) 4-[3-(4-[3-Trifluormethylphenyl]piperazinyl)-propylthio]-pyrimidin

1,5 g (13,4 mmol) 4-Mercaptopyrimidin, 4,3 g (14 mmol) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 1,5 g (15 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 1 Stunde bei  $100^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde auf 5%ige Salzsäure gegossen und mit MTB-Ether extrahiert. Nach Alkalisieren der wäßrigen Phase mit Natronlauge wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Laufmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 98/2$ ). Es wurden 3,0 g Produkt als gelbliches Öl erhalten (= 59% Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$  [ $\delta$ ,ppm]: 1,95(2H); 2,55(2H); 2,65(4H); 3,25(6H); 7,06(3H); 7,15(1H); 7,35(1H); 8,33(1H); 8,9(1H).

## Beispiel 2

### 2-[5-(4-[3-Trifluormethylphenyl]piperazinyl)-pentylmercapto]-pyrimidin



#### a) 2-(5-Chlorpentylmercapto)-pyrimidin

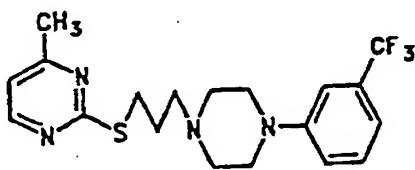
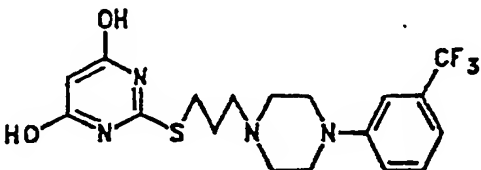
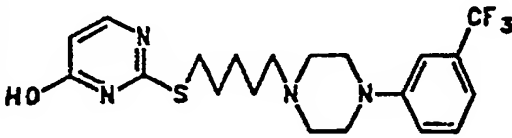
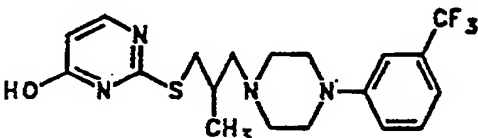
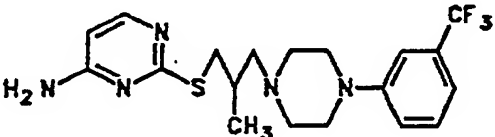
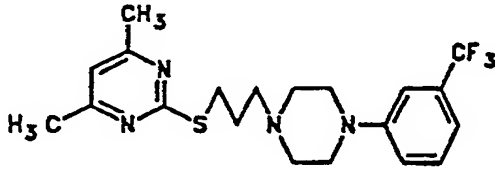
2,8 g (25 mmol) 2-Mercaptopyrimidin, 4,64 g (25 mmol) 1,5-Bromchlorpentan und 2,58 g (25,5 mmol) Triethylamin wurden in 100 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, eingengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan (Essigester = 92/8). Man erhielt 2,8 g Produkt (= 52% Ausbeute).

#### b) 2-[5-(4-[3-Trifluormethylphenyl]piperazinyl)-pentylmercapto]-pyrimidin

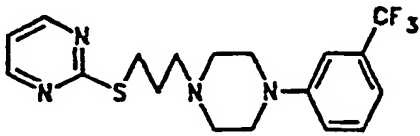
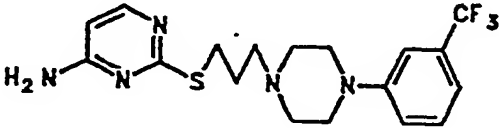
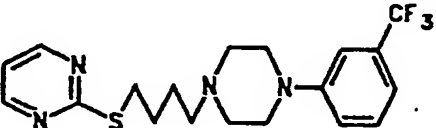
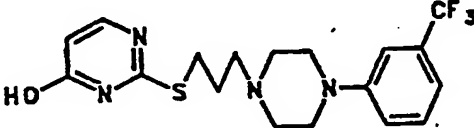
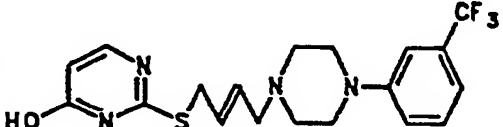
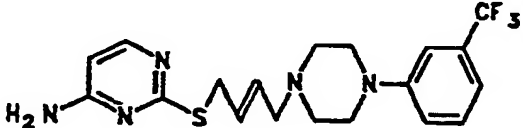
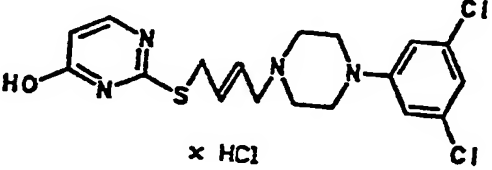
2,8 g (12,9 mmol) 2-(5-Chlorpentylmercapto)-pyrimidin, 3,27 g (14,2 mmol) m-Trifluormethylphenylpiperazin und 1,44 g (14,2 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 1 Stunde bei  $90^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde mit Methyl-t-butylether versetzt, abgesaugt und die Mutterlauge eingengt. Nach chromatographischer Reinigung (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 97/3$ ) erhielt man 4,0 g Produkt als Öl (= 75% Ausbeute).

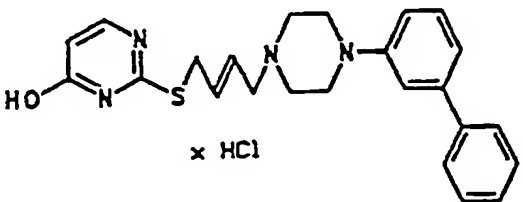
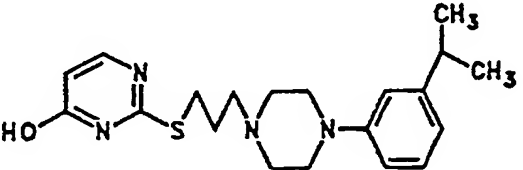
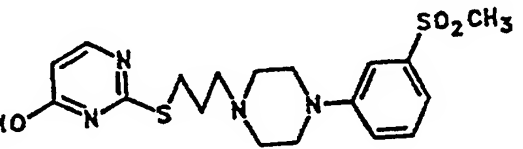
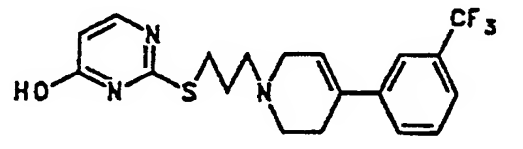
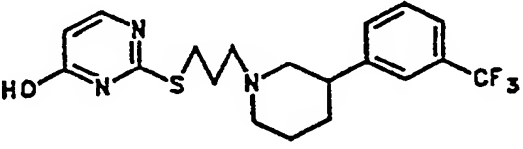
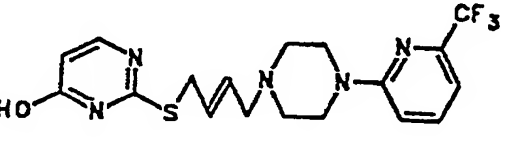
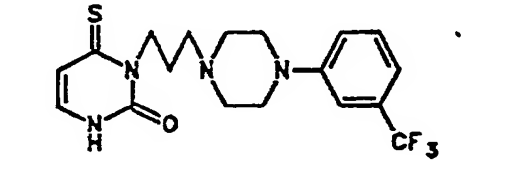
$^1\text{H-NMR}$  [ $\delta$ ,ppm]: 1,54(4H); 1,78(2H); 2,4(2H); 2,6 (4H); 3,18 (2H); 3,23 (4H); 6,95 (1H); 7,01(3H); 7,1 (3H); 7,33 (1H); 8,5 (1H).

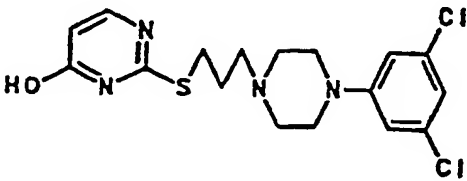

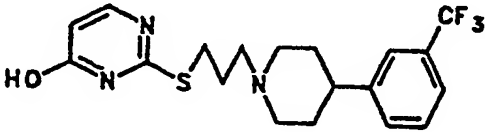
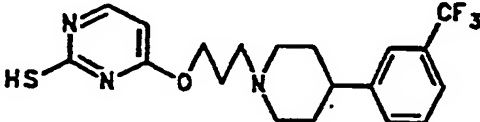
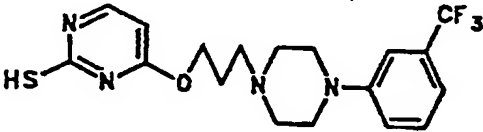
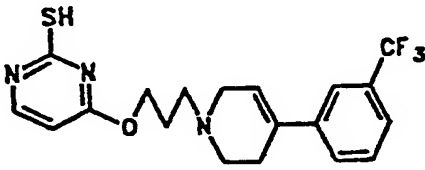
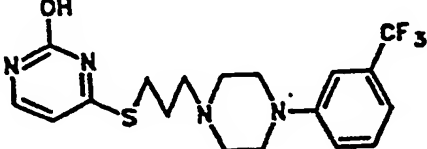
In analoger Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

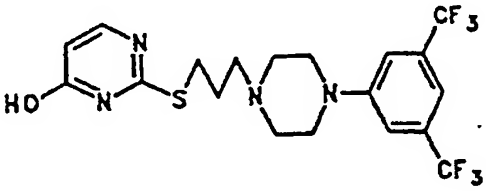
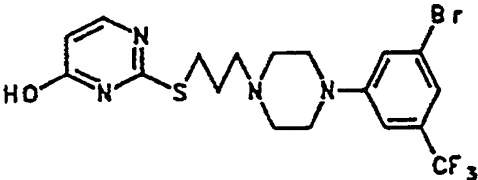
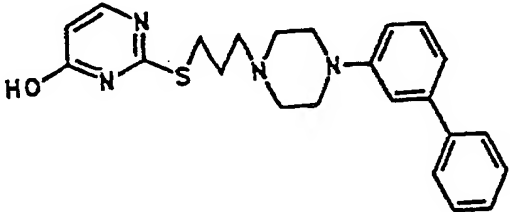
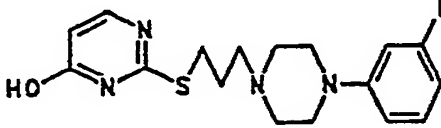
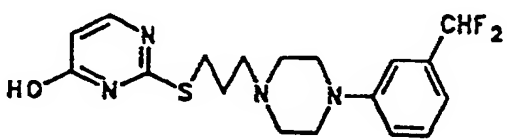
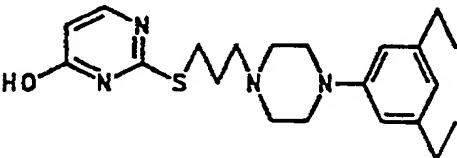
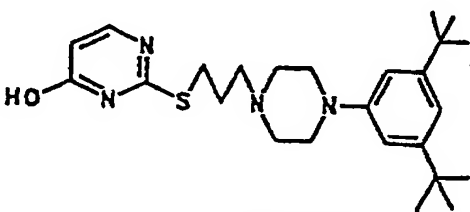
Nr.	Beispiel	physikalische Daten, H-NMR [ $\delta$ , ppm] Smp. [°C]
3		2,0(2H);2,5(3H);2,55(2H); 2,63(4H);3,23(6H);6,8(1H); 7,1 (3H);7,35(1H);8,36(1H)
4		1,8(2H);2,45(6H); 3,1(2H); 3,2(4H); 5,0(1H); 7,05(1H); 7,15(1H); 7,2(1H); 7,4(1H)
5		1,5(4H);1,75(2H);2,4(2H); 2,6(4H);3,2(2H);3,25(6H); 6,22(1H); 7,1(3H);7,35(1H); 7,85(1H); 11,3(1H)
6		129 - 130
7		0,97(3H);2,0-2,3(3H); 2,5(4H);2,8(1H);3,2(6H);6,1 (1H); 6,85(2H);7,07(1H);7,2 (1H); 7,4(1H); 7,9 (1H)
8		2,0(2H);2,4(6H);2,55(2H); 2,43(4H);3,23(6H);6,7(1H); 7,1(3H); 7,36(1H)



9	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	2,0(2H); 2,62(2H); 2,7(4H); 3,2(2H); 3,28(4H); 5,95(1H); 6,95(1H); 7,1 (3H); 7,35(1H); 8,55(2H);
10		1,95(2H); 2,5(2H); 2,6(4H); 3,15(2H); 3,27(4H); 4,87(2H); 6,15(1H); 7,1(3H); 7,35(1H); 8,06(1H)
11		1,75(4H); 2,45(2H); 2,62(4H); 3,22(6H); 6,98(1H); 7,1(3H); 7,35(1H); 8,5(2H)
12		1,98(2H); 2,55(2H); 2,65(4H); 3,25(6H); 6,21 (1H); 7,1(3H); 7,35(1H); 7,85(1H)
13	 <p style="text-align: center;">x 2HCl</p>	131 - 132
14		2,6(4H); 3,03(2H); 3,23(4H); 3,78(2H); 4,85(2H); 5,8 (2H); 6,13(1H); 7,06(3H); 7,33(1H); 8,05(1H)
15	 <p style="text-align: center;">x HCl</p>	232 - 234

16	 <p><math>\times \text{HCl}</math></p>	188 - 190
17		1,26 (6H); 2,0 (2H); 2,59 (2H); 2,66 (4H); 2,88 (1H); 3,2(6H); 6,2(1H); 6,78 (3H); 7,2 (1H); 7,8 (1H)
18		70 - 83
19		2,0(2H); 2,65(4H); 2,8(2H); 3,28(4H); 6,15(1H); 6,2(1H); 7,5(3H); 7,63(1H); 7,85(1H)
20		1,5(1H); 2 (7H); 2,58 (2H); 3,05(3H); 3,2(2H); 6,18(1H); 7,45(4H); 7,8(1H)
21		151 - 153
22		180 - 186

23		170 - 174
24		1,45(6H); 1,75(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(2H); 3,25(4H); 6,2(1H); 7,1(3H); 7,32(1H); 7,88(1H)
25		1,8-2,2(8H);2,6(3H); 3,1(2H);3,25(2H);6,2(1H); 7,45(4H);7,8(1H)
26		144 - 156
27		200 - 205
28		165 - 171
29		169 - 172

30		161 - 165
31		174 - 176
32		60 - 71
33		2,0(2H);2,6(6H);3,25(6H); 6,2(1H);6,85(1H);6,95(1H); 7,15(1H);7,25(1H);7,85(1H)
34		2,0(2H);2,56(2H);2,65(4H); 3,25(6H);6,18(1H);6,6(1H); 7,0(2H);7,04(1H);7,33(1H); 7,82(1H)
35		1,15(6H);1,82(2H);2,4(2H); 2,5(8H);3,1(6H);6,1(1H);6,5 (1H);6,58(2H);7,85(1H)
36		1,3(18H);2,0(2H); 2,55(2H); 2,65(4H); 3,25(6H); 6,2(1H); 6,8 (2H); 7,0 (1H); 7,85 (1H)

Beispiele für galenische Applikationsformen

A) Tabletten

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

40 mg Substanz des Beispiels 1

120 mg Maisstärke

13,5 mg Gelatine

5 45 mg Milchsucker

2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)

6,75 mg Kartoffelstärke (als 6%iger Kleister)

## B) Dragees

10

20 mg Substanz des Beispiels 4

60 mg Kernmasse

70 mg Verzuckerungsmasse

15 Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchsucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60 : 40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Kalk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

## Biologische Untersuchungen

20

### Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane D<sub>3</sub>-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

25

### Zellpräparation

30 Die D<sub>3</sub> exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10% fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 xg gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10<sup>7</sup>-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 xg 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

35

### Bindungstests

40 Für den D<sub>3</sub>-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 µM Quinolinol, 0,1% Ascorbinsäure und 0,1% BSA) in einer Konzentration von ca. 10<sup>6</sup> Zellen/250 µl Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM <sup>125</sup>Jodsulpid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10<sup>-6</sup>M Spiperon bestimmt.

45 Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen.

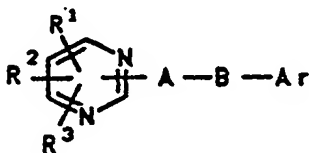
Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

50 Die Bestimmung der K<sub>i</sub>-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesem Test sehr gute Affinitäten zum D<sub>3</sub>-Rezeptor bei guten Selektivitäten gegenüber dem D<sub>2</sub>-Rezeptor.

## Patentansprüche

### 1. Verwendung von Pyrimidinverbindungen der Formel I:

55

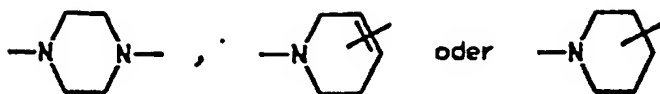


60

worin

65 A für eine C<sub>1</sub>—C<sub>18</sub>-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls mindestens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>CO, COO, OCO und einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

B für



steht,

$R^1, R^2, R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, Halogen,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2R^4$  und  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,

$R^4$  für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht,

$R^5$  die für  $R^4$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $COR^4$  oder  $CO_2R^4$  steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,

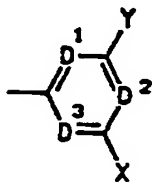
wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten X und Y aufweisen kann, die unabhängig voneinander

ausgewählt sind unter  $OR^5$ ,  $C_1-C_8$ -Alkyl, Hal, CN,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nichtaromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $C_1-C_8$ -Alkyl, Hal,  $OC_1-C_8$ -Alkyl, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$  und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

und der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- $D_3$ -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

2. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der Formel I, worin A für  $C_3-C_{10}$ -Alkylen steht, das gegebenenfalls ein sauerstoff- oder Schwefelatom und gegebenenfalls eine Doppelbindung umfassen kann.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 von Verbindungen der Formel I, worin Ar für



steht, wobei D1, D2 und D3 unabhängig voneinander für CH oder N stehen und X und Y unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen stehen.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 von Verbindungen der Formel I, worin  $R^1, R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder OH substituiert sein kann, OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl, SH oder  $NR^4R^5$  steht, wobei  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl stehen;

Ar für eine Phenyl- oder Pyridylgruppe steht, die durch X und/oder Y substituiert ist.

5. Verwendung nach Anspruch 4 von Verbindungen der Formel I, worin B für



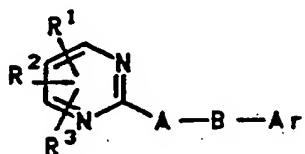
steht.

6. Verwendung nach Anspruch 4 oder 5 von Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,  $OR^4$ ,  $SR^4$  oder  $NR^4R^5$  steht, wobei  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl stehen;  $R^2$  für H,  $OR^4$  oder  $C_1-C_8$ -Alkyl steht; und  $R^3$  für H steht.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 6 von Verbindungen der Formel I, worin X und Y unabhängig voneinander für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , Halogen oder  $SR^4$  steht, wobei  $R^4$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl steht.

8. Verwendung nach Anspruch 7 von Verbindungen der Formel I, worin X für  $C_1-C_8$ -Alkyl, Phenyl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ , Halogen oder  $SR^4$  steht, wobei  $R^4$  für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl steht und Y für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, Hal oder  $CF_3$  steht.

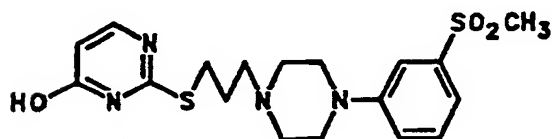
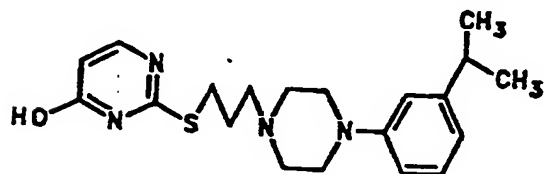
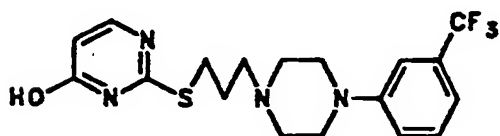
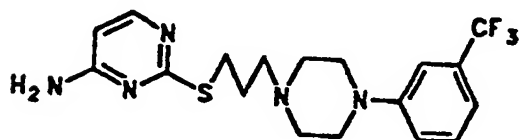
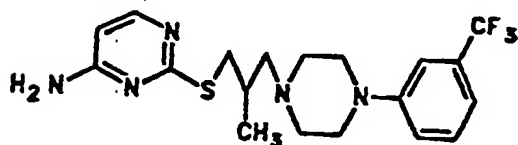
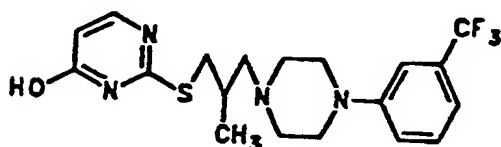
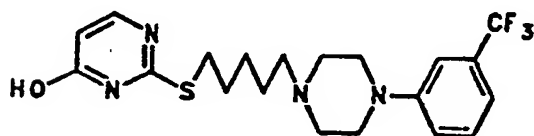
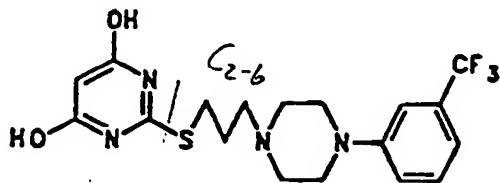
9. Pyrimidinverbindungen der Formel I'

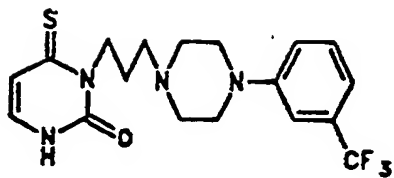


worin

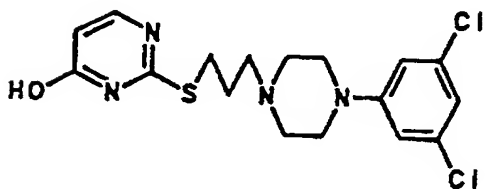
A, B, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> nicht für OH oder SH stehen können, wenn A für SC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylen, NHC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylen oder N(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkyl)-C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkylen steht und B für steht.

10. Pyrimidinverbindungen der Formeln:





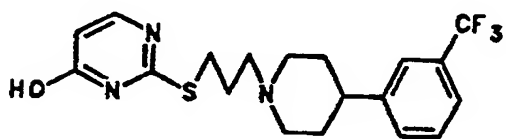
5



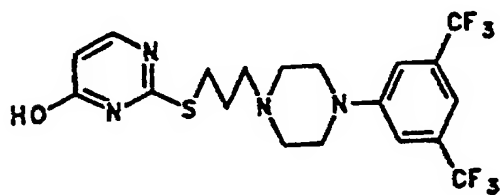
10



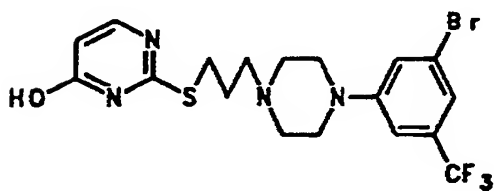
20



25

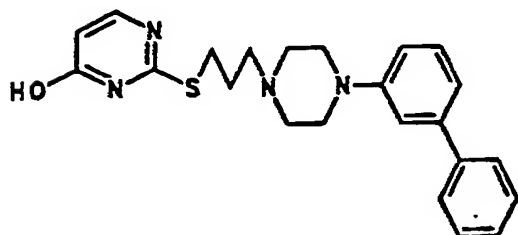


35



40

45



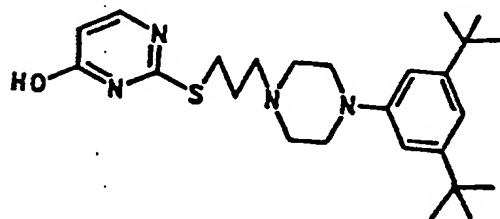
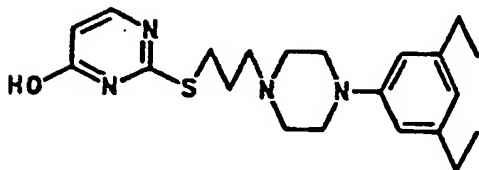
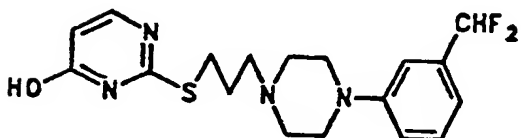
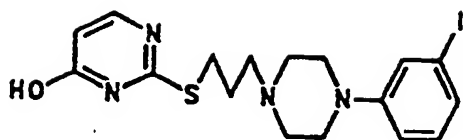
50

55

60

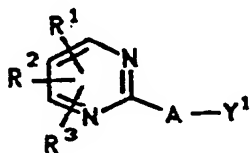
65





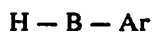
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



worin

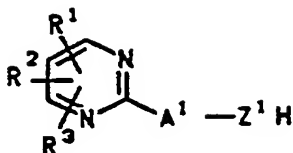
Y<sup>1</sup> für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



umsetzt;

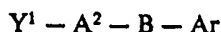
ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR<sup>4</sup> umfaßt:

eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



5

worin  $Z^1$  für O, S oder  $NR^4$  steht und  $A^1$  für  $C_0-C_{18}$ -Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

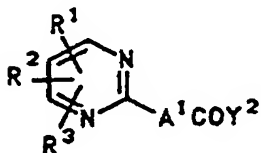


10

worin  $Y^1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und  $A^2$  für  $C_1-C_{18}$ -Alkylen steht, wobei  $A^1$  und  $A^2$  zusammen 1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt,

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A die Gruppe  $COO$  oder  $CONR^4$  umfaßt: eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:

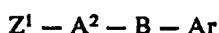
15



20

worin  $Y^2$  für OH,  $OC_1-C_4$ -Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Estergruppe steht, und  $A^1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:

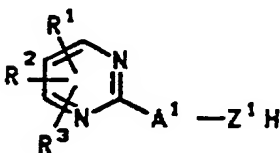
25



worin  $A^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und  $Z^1$  für OH oder  $NHR^4$  steht,

30

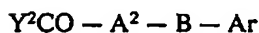
iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A die Gruppe  $OCO$  oder  $NR^4CO$  umfaßt: eine Verbindung der Formel IV



35

worin  $Z^1$  für O oder  $NR^4$  steht, mit einer Verbindung der Formel X:

40



worin  $A^2$ , B und  $Y^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, wobei in den obigen Formeln  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, B und Ar die in den Ansprüchen 9 und 10 angegebenen Bedeutungen besitzen.

45

12. pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 9 oder 10, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

50

55

60

65

- Leerseite -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**